

Case report

J Korean Soc Pediatr Nephrol 2012;16:46-50
<http://dx.doi.org/10.3339/jkspn.2012.16.1.46>

ISSN 1226-5292 (print)
ISSN 2234-4209 (online)

남매에서 발생한 C1q 신증 2례

부산대학교 어린이병원 소아청소년과, 서울대학교 의과대학 병리학교실*, 연세대학교 세브란스 어린이 병원 소아과[†], 연세대학교 의과대학 신장연구소 병리학교실[‡]

김수영 · 김성현 · 문경철* · 신재일[†] · 정현주[‡]

Su-Young Kim, M.D.,
Seong Heon Kim, M.D.,
Kyung-Chul Moon, M.D.*,
Jae-Il Shin, M.D.[†],
and Hyen-Joo Jeong, M.D.[‡]

Department of Pediatrics, Pusan National University Children's Hospital, Yangsan, Korea, Department of Pathology*, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea, The Institute of Kidney disease, Pediatrics[†], Yonsei University Severance Children's Hospital, Seoul, Korea, The Institute of Kidney Disease, Pathology[‡], Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Corresponding Author: Su-Young Kim
Department of Pediatrics, Pusan National University Children's Hospital, Yangsan, Korea
Tel: 055-360-3151, Fax: 055-360-2181
E-mail: suyung@pusan.ac.kr

본 논문은 2011년도 양산부산대학교병원 임상 연구비의 지원으로 이루어졌음

Received: 11 July 2011
Revised: 24 August 2011
Accepted: 31 August 2011

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Two Cases of C1q Nephropathy in Siblings

C1q nephropathy is a distinct clinicopathologic entity, characterized by mesangial immunoglobulin and complement deposits, predominantly C1q, with no evidence for systemic lupus erythematosus. Clinically it may present as nephrotic syndrome and non-nephrotic proteinuria per se or associated with microscopic hematuria, gross hematuria, hypertension, or renal insufficiency. So far there is only one report about a familial case of C1q nephropathy (in two sisters). We present two cases of familial C1q nephropathy with nephrotic syndrome which was steroid resistant, but partially remitted with cyclosporine

Key Words: C1q nephropathy, Nephrotic syndrome, Steroid resistant

서론

C1q 신증은 전신성 루프스의 증거 없이 사구체 메산지움에 면역글로불린과 보체, 특히 현저한 C1q의 침착을 초래하는 독특한 임상병리학적 질환이다 [1]. 임상적으로는 콩팥증후군을 가장 많이 일으키며 그 외에도 콩팥증후군 이하의 단백뇨, 현미경적 혹은 육안적 혈뇨, 고혈압, 신기능 감소를 가져올 수 있다. 콩팥증후군은 일반적으로 면역 억제제에 저항성을 보인다.

아직 진단의 합치된 정의는 부족하며 독립된 임상 질환으로서의 존재 여부에 논란이 있다 [2]. 지금까지 가족적 발생은 오직 한 보고(자매에서 발생)만 있을 뿐이다 [1]. 저자는 근친 관계가 아닌 부모에서 태어난 남매에서 발생한 스테로이드 저항성의 C1q 신증 두 예를 발표하며 향후 이 질환의 병인론 규명에 유전적 소인에 대한 연구가 추가되어야 할 것으로 생각한다.

증례

증례 1

환아: 서○○, 4세 4개월, 남아

주소: 안면 부종

가족력과 과거력: 아버지 어머니는 근친결혼이 아니었으며 두 자녀 중 맏이로 집안에 신장 질환 환자는 없었다. 과거력에도 특이 사항이 없었다.

현병력: 내원 한 달 반전부터 안면 부종이 발생하여 개인 의원 방문하여 시행한 소변검사서 단백질 발견되었고 모 대학 병원 방문하여 콩팥증후군으로 진단 받고 스테로이드 제제를 4주간 투여하였으나 관해 오지 않아 보호자 원하여 부산대학교 어린이 병원 외래 경유하여 입원하였다.

진찰 소견: 내원 당시 의식은 명료하였고 혈압 100/70 mmHg, 맥박 수는 분당 92회 호흡 수는 20회, 체온은 36.7℃로 정상 범위에 있었다. 흉부 진찰 상 특이 소견은 보이지 않았고 복부는 중등도로 팽대되어 있었고 파동감이 촉진되었다. 하지에서 함요 부종이 중등도로 관찰되었다.

검사 소견: 내원 시 실시한 혈액 검사 상 혈색소는 11.6 g/dL, 적혈구 용적율 36%, 백혈구 5,900/mm³ (중성구 47%, 림프구 44%), 혈소판 382,000/mm³ 이었다. 일반 화

학 검사 상 혈청 나트륨 138 mEq/L, 칼륨 4.6 mEq/L, 총단백 3.8 g/dL, 알부민 1.9 g/dL 24시간 요단백 4749 mg, 소변 단백/크레아티닌 비는 18.26이었다. CRP, ASO, HBsAg, HCV Ab, ANA, anti-dsDNA, p-ANCA, c-ANCA 등은 모두 음성이었다. C3 151.2 mg/dL, C4 33.88 mg/dL로 정상이었다.

방사선 결과: 복부 초음파 검사 상, 신장을 비롯한 특이 사항은 관찰되지 않았다

치료와 경과: 환자는 입원 후에도 스테로이드를 복용하였으며 관해 오지 않아 스테로이드 저항성 콩팥증후군으로 생각되어 경피적 신생검과 유전자 검사를 실시하였다. 유전자 검사 상 NPHS2 (entire gene), WT1 (exon 8 & 9), ACTN4 (exon8)에서 돌연변이는 발견되지 않았다

환아는 신생검에서 C1q신증으로 진단 받은 후 deflazacort를 격일로 투여하면서 ACE (angiotensin converting enzyme)억제제와 함께 사이클로스포린을 약물 농도를 측정하면서 최근까지 20개월 투여하고 있다. 현재 콩팥증후군은 부분 관해 상태이며 eGFR 은 사이클로스포린 투여 시작 당시 91 mL/1.73m²/min에서 최근 80 mL/1.73m²/min으로 약간 감소된 상태이다.

병리학적 결과: 광학 현미경 상 총 21개의 사구체 중 7개는 전엽성 경화, 2개의 사구체는 분절성 경화를 보였으며

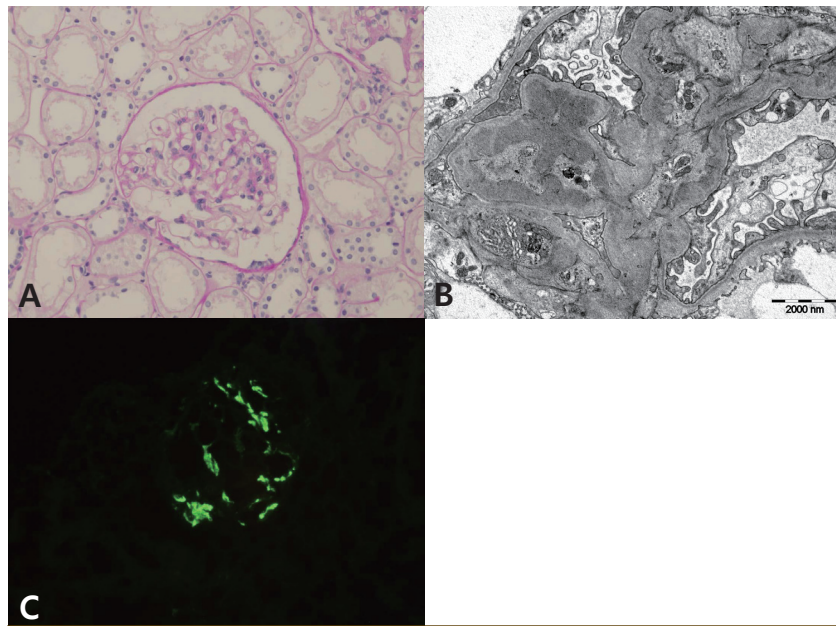


Fig. 1. (A) Light microscopy shows segmental sclerosis and synechia of capillary loop to Bowman's capsule (PAS, $\times 400$). (B) Electron microscopy shows electron dense deposits in the mesangium (EM, $\times 2,500$). (C) Immunofluorescence microscopy shows strong C1q deposits in the mesangium (Fluorescein isothiocyanate-conjugated anti-human C1q $\times 400$).

(Fig. 1A) 나머지 사구체는 메산지움 증식과 모세혈관 벽 비후 없이 정상 세포수를 보였다. 경한 세뇨관 위축과 간질의 섬유화와 경한 단핵구 증가를 보였다. 면역형광 현미경 소견상 메산지움에 과립상으로 IgG (specks), IgA (specks), IgM (trace), C3 (trace), C4 (specks), fibrinogen (trace)의 경한 침착과 C1q (2+)의 현저한 침착을 보였다(Fig 1B). 전자현미경에서 정상적인 사구체 기저막 두께를 보이며 족돌기의 부분적 소실과 메산지움에 결절성의 전자 고밀도 침착을 보였다(Fig 1C).

증례 2

환아: 서○○, 2세 11개월, 여아

주소: 거품뇨

가족력과 과거력: 증례 1 환아의 여동생, 생후 8개월부터 고관절 탈구 발견되어 정형외과에서 치료함

현병력: 최근 소변량이 줄고 거품뇨가 생겨 소변 검사하니 단백뇨(3+)가 발견되어 내원함, 최근 한달 동안 1 kg의 체중 증가가 있었음

진찰 소견: 얼굴은 약간 푸석했으나 복부 팽창이나 경골 함요 부종은 없었다. 혈압은 80/60 mmHg였다.

검사 소견: 내원 시 실시한 혈액 검사 상 혈색소는 11.6 g/dL, 적혈구 용적율 36%, 백혈구 $5,900/\text{mm}^3$ (중성구 47%, 림프

구 44%), 혈소판 $382,000/\text{mm}^3$ 이었다. 일반 화학 검사 상 혈청 나트륨 138 mEq/L, 칼륨 4.6 mEq/L, 총단백 5.1 g/dL, 알부민 2.8 g/dL, BUN 7.1 mg/dL, creatinine 0.42 mg/dL, 24시간 요 단백 2,023 mg, C3 139 mg/dL, C4 24 mg/dL, ANA(-), HBsAg(-), HCV Ab(-), eGFR 117 ml/min/1.73m² 였다.

오빠에서 실시한 유전성 콩팥증후군에 대한 유전자 (NPHS2, WT1, ACTN4)검사가 정상으로 나왔으므로 환자는 유전자 검사는 실시하지 않았다

방사선 결과: 복부 초음파 검사 상, 신장을 비롯한 특이 사항은 관찰되지 않았다

치료와 경과: deflazacort 약 2개월 투여하였으나 효과 없어 신생검 실시하여 C1q 신증으로 진단 받았고 이후 deflazacort 격일 투여, ACE 억제제, 싸이클로스포린 등으로 17개월 투여해 오고 있으며 현재 부분적 관해 상태와 borderline GFR (eGFR 80 ml/1.73m²/min 전후)을 보이고 있다.

병리학적 결과: 광학현미경 상 33개의 사구체 중에서 3개는 전엽성 경화증, 2개는 분절성 경화증을 보였고(Fig. 2A) 나머지 사구체는 정상 크기로 국소적으로 메산지움 세포를 포함한 세포증식을 보였고 모세혈관 벽 비후는 없었고 세뇨관은 국소적 위축, 간질은 단핵구의 경한 국소적 침윤과 경한 국소적 섬유화를 보였다. 면역형광 현미경 상 IgG(-), IgM

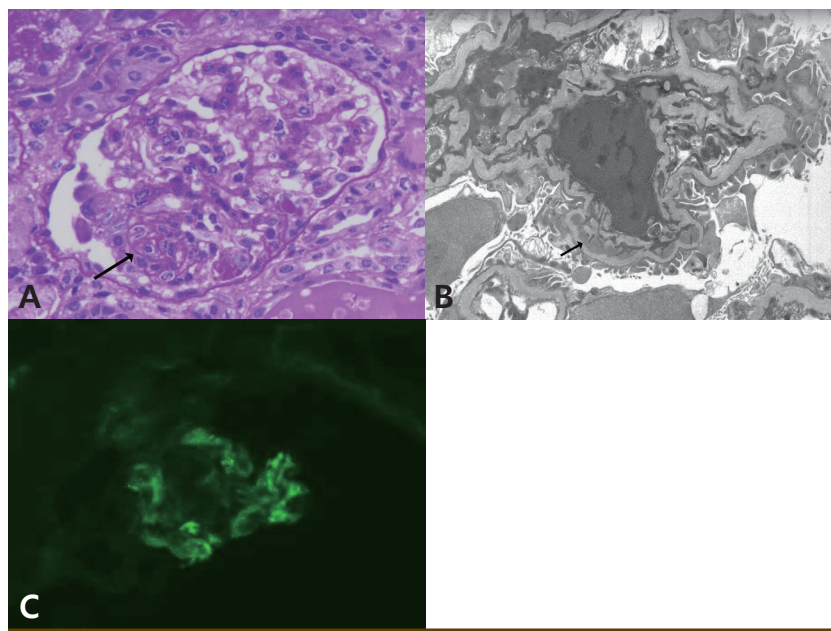


Fig. 2. (A) Light microscopy shows segmental sclerosis (arrow) with mesangial cell proliferation (PAS, $\times 400$) (B) Electron microscopy shows electron dense deposits in the mesangium (arrow) (EM, $\times 4,000$) (C) Immunofluorescence microscopy shows moderate mesangial staining of C1q (Fluorescein isothiocyanate-conjugated anti-human C1q $\times 400$).

(-), IgA (-), C3 (-), Fibrinogen (-) 였으며 C1q만 메산지움에 2+로 침착되어 있었다(Fig. 2C). 전자현미경 상 정상 사구체 기저 막을 보였고 죽 돌기의 국소적 소실, 메산지움에 소량의 전자 고밀도 물질의 침착이 관찰되었다(Fig. 2B).

고찰

C1q 신증은 일반적으로, 전신성 루프스의 임상적 증거 없이 신장의 메산지움에 C1q가 단독으로 혹은 다른 면역복합체와 함께 (다른 면역복합체와 같은 정도나 더 현저하게) 침착하는 것을 말한다.

C1q 신증은 약 25년전 Jennett와 Hipp [3]에 의하여 처음 발표된 이래 50여 편의 문헌상 발표가 있었으며[2] 대부분은 소아 환자의 경우였으며 C1q신증이 신생검 조직에서 발견 빈도는 0.21%에서 16.5%로 아주 다양하다[4].

C1q 신증의 병인론은 아직 확실히 밝혀지지 않았으며 향후 더 확실한 임상병리학적 질환으로 되기 위해선 면역형광 현미경상 C1q를 비롯하여 IgA, C4 등의 상세한 침착양상과, 전자현미경 상의 상세한 특징에 대한 보고가 더 진행되어 진단의 기준이 확실히 저야한다는 주장도 있다[2].

일반적으로 C1q의 침착은 IgG와 IgM에 의한 C1의 활성화로 초래되므로 C1q신증은 면역 복합체 사구체신염으로 생각되어지고 있다. 하지만 사구체의 C1q의 침착이 면역 글로부린 혹은 면역 복합체의 침착에 의한 반응인지 아니면 단백뇨와 연관된, 사구체의 단백에 대한 교통량의 증가에 의해 초래된 비 특이적 침착인지 아직 불명확하다[5].

혈청 C1q는 특정의 유전자에 의해 조절되며[6] C1q의 유전적 결손은 소아기(면역 면역복합체) 신증과 관련될 수 있다[7]. 또한 C1q의 동형접합적 결핍(homozygous deficiency)와, C1q 레벨의 감소를 초래하는, 조절부위 다형성은 그로인해 면역 복합체 청소(clearance)의 감소를 가져와서 사구체의 면역 복합체 침착을 조장하게 되어 루푸스 신염의 강한 유전적 위험 인자가 될 수 있다[8]. 또한 Hannema 등은 한 가족 중 3명에서 C1q의 기능적 결핍이 전신성 루프스 유사 증후군(SLE-like syndrome)을 가져온 경우를 보고하고 있다[9].

이전의 자매에서의 보고[1]에서 C1q신증의 유전적 경향으로 상염색체 열성이나 또는 반성 유전의 가능성이 대두되었으나, 두 남매 간에 발생한 저자의 보고로 상염색체 열성 유전의 경향을 의심해 볼 수 있게 하며 향후 본 질환의 유전적 병인 규명에 도움을 줄 수도 있다.

광학현미경에서 보이는 병리조직학적 특성은 미세변화에

서 메산지움 증식, 국소분절사구체 경화 모두 가능하며 일부에서는 처음 미세변화형에서 2차 생검에서 국소분절사구체경화가 발견되기도 하며, 2차 생검에서 C1q 침착이 사라지기도 한다[10]. 본 증례는 모두 국소분절사구체경화를 보인바 있다.

전자 현미경 상으로 대부분에서 메산지움에 또는 일부에서 paramesangium, 내피 하 전자 고밀도 물질의 침착을 볼 수 있다. 전자 현미경에서 전자 고밀도 침착이 없는 경우도 가끔 보고 된다[4].

이 질환은 나이든 소아나 젊은 성인층에서 많이 발견되고 있으나 어린 소아나 장년까지 넓은 층에서 보고되었으며 생후 1개월의 신생아에서도 보고된 적이 있다[11].

환자는 임상적으로 콩팥증후군을 보이는 경우가 많고 그 외도 콩팥증후군 이하의 단백뇨, 현미경적 또는 육안적 혈뇨, 고혈압, 신기능 저하 등을 보일 수 있다. 드물게 급속 진행성 충출달사구체신염[12], 콩팥염-콩팥 증후군[13] 등이 증례 보고되기도 한다.

C1q 신증의 치료는 아직 전향적인 치료 보고는 없으며 후향적인 치료 결과의 보고만 있을 뿐인데, 그에 의하면 스테로이드를 비롯한 면역억제제에 대한 반응은 다양하다. 그중에서 콩팥증후군과 미세변화를 보이는 경우는 스테로이드에 완전 관해를 보이는 빈도가 높으나 많은 수에서 자주 재발하거나 스테로이드에 의존적이다. 국소사구체경화증의 경우는 본 증례의 경우와 같이 대부분 스테로이드와 다른 면역 억제제에 저항성을 보이고, 상당수에서 말기 신부전으로 진행하는 것으로 보고되고 있다[14]. 최근 신기능 감소와 심한 단백뇨를 보인 1명의 소아와 1명의 성인에서 면역 억제제 치료에는 효과가 없었지만 항CD20 항체인 rituximab에는 현저한 치료효과를 보였다는 보고가 있다[15].

요약

C1q 신병증은 1985년 Jennett와 Hipp에 의해 발표된 이래 어린 영아에서부터 청 장년층에 까지 발표되어 왔으나 아직 임상병리학적으로 논란이 많은 질환이다. 저자들은 어린 남매에서 스테로이드 저항성의 콩팥증후군의 임상 양상을 보이며 병리 조직학적으로 국소분절사구체경화증과 메산지움에 C1q의 현저한 침착을 보인, C1q 신증을 발표하는 바이다.

References

- 1) Kari J, Jalalah S. C1q nephropath in two young sisters. *Pediatr Nephrol* 2008;23:487-90.
- 2) Wenderfer S, Swinford R, Braun M. C1q nephropathy in the pediatric population: pathology and pathogenesis. *Pediatr Nephrol* 2010;25:1385-96.
- 3) Jennette J, Hipp C. C1q nephropathy: a distinct pathologic entity usually causing nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1985;6:103-10.
- 4) Levart T, Kenda R, Cavic M, Ferluga D, Hvala A, Vizjak A. C1q nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1756- 61.
- 5) Mii A, Shimizu A, Masuda Y, Fujita E, Aki K, Ishizaki M, et al. Current status and issues of C1q nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 2009;13:263-74.
- 6) Skok J, Solomon E, Reid K, Thomson R. Distinct genes for fibroblast and serum C1q. *Nature* 1981;292:549-51.
- 7) Thompson R, Haeney M, Reid K, Davies J, White R, Cameron A. A genetic defect of the C1q subcomponent of complement associated with childhood (immune complex) nephritis. *N Engl J Med* 1980;303:22-4.
- 8) Miura-Shimura Y, Nakamura K, Ohtsuji M, Tomita H, Jiang Y, Abe M, et al. C1q regulatory region polymorphysm down-regulating murine c1q protein levels with linkage to lupus nephritis. *J Immunol* 2002;169:1334-9.
- 9) Hannema A, Kluin-Nelemans J, Hack C, Eerenberg-Belmer A, Mallee C, van Helden H. SLE like syndrome and functional deficiency of C1q in members of large family. *Clin Exp Immunol* 1984;55:106-14.
- 10) Fukuma Y, Hisano S, Segawa Y, Niimi K, Tsuru N, Kaku Y. Clinicopathologic correlation of C1q Nephropathy in children. *Am J Kidney Dis* 2006;47:412-8.
- 11) Kuwano M, Ito Y, Amamoto Y, Aida K. A case of congenital nephrotic syndrome associated with positive C1q immunofluorescence. *Pediatric Nephrol* 1993;7:452-4.
- 12) Srivastava T, Chadha V, Taboada E, Alon U. C1q nephropathy presenting as rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol* 2000;14:976-9.
- 13) Bhowmik D, Jain S, Dinda A, Sharma A, Mahajan S, Agarwal S. C1q nephropathy presenting as nephritic-nephrotic syndrome. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2011;22:324-6.
- 14) Lau K, Gaber L, Delos Santos N, Wyatt R. C1q nephropathy: features at presentatation and outcome. *Pediatr Nephrol* 2005;20:744-9.
- 15) Sinha A, Nast C, Hristea I, Vo A, Jordan S. Resolution of clinical and pathologic features of C1q nephropathy after rituximab therapy. *Clin Exp Nephrol* 2011;15:164-70.